

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Int. Cl.:

C 08 b

C 08 b; C 08 f

B 01 d

Deutsche Kl.:

39 b1

11/00, 19/00, 19/08;

39 b4 - 27/00; 12 e - 3/01

19/00

19/04

geprüft 30.1.69
G.

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1443 359

Aktenzeichen: P 14 43 359.1 (A 41 421)

Anmeldetag: 19. Oktober 1962

Offenlegungstag: 14. November 1968

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

25. Oktober 1961

33

Land:

Schweden

31

Aktenzeichen:

10596

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen hydrophilen Vernetzungsprodukten in Form von Gelkörnern

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Aktiebolaget Pharmacia, Uppsala (Schweden)

Vertreter:

Beil, Dr. jur. Dipl.-Chem. W.; Hoeppener, A.;
Wolff, Dr. jur. Dipl.-Chem. H. J.; Rechtsanwälte,
6230 Frankfurt-Höchst

72

Als Erfinder benannt:

Flodin, Dr. Per Gustaf Magnus, Perstorp (Schweden)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 5. 2. 1968

ORIGINAL INSPECTED

© 11. 68 809 808/691

10/110

DI 1443359

1443359

Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 9. 1967)

Dr. Walter Bell
 Alfred Hoepfner
 Dr. Hans Joachim Woll
 Dr. Hans Chr. Bell
 Buchenstraße
 Frankfurt a. M. - Höchst
 Adolfsstraße 28
 Telefon 20 20 26

Unsere Nr. 9361

11. JULI 1968

Aktiebolaget Pharmacia
 Uppsala (Schweden)

Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen hydrophilen Vernetzungsprodukten in Form von Gelkörnern

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen hydrophilen Vernetzungsprodukten von keine dissoziierbaren Gruppen enthaltenden Polysacchariden, bzw. deren Derivaten oder Polyvinylalkohol in Form von Gelkörnern durch Umsetzung der zu vernetzenden Verbindung in Gegenwart einer alkalisch reagierenden Substanz mit einer zweiwertigen organischen Verbindung der Formel

$$\text{X R Z}$$

worin R ein aliphatischer Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen und X und Z jeweils Halogen oder gemeinsam eine Epoxygruppe sind, als Vernetzungsmittel unter Bildung von Ätherbrücken mit den Hydroxylgruppen der zu vernetzenden Verbindung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine flüssige Lösung der zu vernetzenden Verbindung mit einem dispergierenden Medium mischt, das zur Bildung eines Zweiphasensystems mit dieser Lösung geeignet ist, und dabei ausserordentlich stark rührt, um diese Lösung in Form von Tropfen in dem Medium zu suspendieren, und dass man das Vernetzungsmittel in Gegenwart der alkalisch rea-

1690/808608

gierenden Substanz mit der zu vernetzenden Verbindung umgesetzt, bis die Gelbildung stattgefunden hat, und die aus den Tropfen gebildeten Gelkörner des Vernetzungsprodukts gewinnt.

Für diese Umsetzung geeignete Polysaccharide sind z.B. Dextran, Stärke, Dextrin, Zellulose und Polyglucose. Als Derivate eignen sich z.B. Methyl-dextran, Äthyl-dextran, Hydroxypropyl-dextran, Methylcellulose, Äthylzellulose und Äthylhydroxyäthylzellulose oder -produkte, die durch eine teilweise Depolymerisation derselben erhalten werden, sowie Fraktionen dieser Verbindungen.

Geeignete zweiwertige Verbindungen der Formel XR_2 , die bei der erfindungsgemässen Umsetzung eingesetzt werden können, sind z.B. Epichlorhydrin, Dichlorhydrin, 1,2,3,4-Diepoxybutan, bis-Epoxypropyläther, Äthylenglycol-bis-epoxypropyläther und 1,4-Butandiol-bis-epoxypropyläther und verwandte Verbindungen.

Die aliphatischen Ketten, die die vernetzenden Brücken des Vernetzungsproduktes bilden, sind in geeigneter Weise substituiert, vorzugsweise mit Hydroxygruppen und/oder unterbrochen durch andere Atome, vorzugsweise Sauerstoffatome.

Das molekulare Mengenverhältnis der zu vernetzenden Verbindung zum Vernetzungsmittel soll wenigstens 1:10 betragen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Vernetzungsprodukte sollen insbesondere als Molekularsiebe dienen, für welche Zwecke sie in Form von Gelkörnern verwendet werden. Für diesen Zweck, und dies gilt auch hinsichtlich der anderen eventuellen Einsatzmöglichkeiten der Vernetzungsprodukte in Form von Körnchen, ist es von grosser Bedeutung, dass die Produkte in dieser Form unmittelbar als Ergebnis ihres Herstellungsverfahrens erhalten werden, ohne dass ein Mahlen des Mischpolymerisats und anschließendes Sieben des gemahlten Produktes notwendig ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher ein Verfahren zur unmittelbaren Herstellung der vorstehend angegebenen Vernetzungsprodukte, das keine Zerkleinerung des erhaltenen Reaktionsproduktes mehr erforderlich macht.

DAC ORIGINAL

809808/0691

Der Ausdruck "Vernetzungsprodukt" kennzeichnet ein Produkt, das durch die chemische Umsetzung einer Anzahl von gleichen Einheiten unter Bildung eines einzigen Moleküls erhalten wird, wobei sowohl Polymerisations- als auch Kondensationsreaktionen stattfinden können.

Die alkalisch reagierende Substanz, die zur Umsetzung erforderlich ist, ist gewöhnlich in der Lösung der zu vernetzenden Verbindung enthalten; es ist jedoch auch möglich, die alkalisch reagierende Substanz in der Flüssigkeit, die die kontinuierliche Phase des Zweiphasensystems bildet, einzusetzen. Sie darf jedoch nicht die Bildung des Zweiphasensystems verhindern, nachdem sie zur Einleitung der Vernetzungsreaktionen in gelöster Form in das Zweiphasensystem eingeführt wurde.

Im Prinzip kann jede Substanz, die in Lösung alkalische Eigenschaften hat, für die Umsetzung verwendet werden. Die Alkalihydroxyde, wie Natriumhydroxyd, werden jedoch besonders häufig als alkalische Substanzen eingesetzt. Quaternäre Ammoniumverbindungen, Alkali- und Erdalkalicarbonate und Erdalkalihydroxyde können gleichfalls verwendet werden.

Um die erfindungsgemässe Umsetzung durchzuführen, mischt man zweckmässig eine Lösung der alkalisch reagierenden Verbindung und der zu vernetzenden Verbindung mit der Flüssigkeit, die dazu dient, die kontinuierliche Phase des Zweiphasensystems zu bilden, wobei man ausreichend stark rührt, um die erwünschte Grösse der suspendierten Tropfen zu erhalten, woraufhin das Vernetzungsmittel, gewünschtenfalls stufenweise, in das Zweiphasensystem eingeführt wird. Das Vernetzungsmittel kann jedoch auch als Lösung in der als kontinuierliche Phase dienenden Flüssigkeit in das Zweiphasensystem eingeführt werden.

Die vorstehend erwähnte Reihenfolge der verschiedenen Stufen des erfindungsgemässen Verfahrens hat sich in der Praxis als günstig erwiesen; es ist jedoch auch möglich, einen Teil des Vernetzungsmittels oder die ganze Menge desselben mit der Lösung des unbeladenen Polymeren in Kontakt zu bringen, bevor das Zweiphasen-

system gebildet wurde. Die Gelbildung muss so lange verhindert werden, bis das Zweiphasensystem gebildet wurde. Dies kann dadurch erreicht werden, dass man das Gemisch bei einer ausreichend niedrigen Temperatur hält, so dass die Umsetzung so langsam fortschreitet, dass das Mischverfahren durchgeführt werden kann. Die Gelbildung kann auch dadurch verhindert werden, dass man die alkalische reagierende Substanz zunächst zurückhält und erst zuführt, nachdem die Tropfenbildung stattgefunden hat.

Für die meisten Polysaccharide nebst Derivaten, die als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemässe Verfahren in Frage kommen, wie Stärke, Dextran oder Zellulose ist Wasser ein geeignetes Lösungsmittel, jedoch kommen auch andere Flüssigkeiten mit ähnlichen Lösungseigenschaften, wie Alkohole und Ketone, in Frage. Gewünschtenfalls können Lösungsmittelgemische verwendet werden, in denen Wasser die Hauptkomponente ist. Wenn man ein Alkalihydroxyd als alkalisch reagierende Substanz verwenden will, die als Katalysator oder Acceptor für den Halogenwasserstoff, von dessen Freisetzung die Erfindung abhängt, dient, so gibt man das Alkalihydroxyd zu dem Wasser oder der wässrigen Flüssigkeit, die zum Lösen der zu vernetzenden Verbindung verwendet wird. In vielen Fällen erleichtert das Alkalihydroxyd die Lösung der zu vernetzenden Verbindung und verstärkt ihre Löslichkeit. Dies gilt besonders dann, wenn man Dextran und Stärke verwendet.

Die Konzentration der zu vernetzenden Verbindung ist von grösser Bedeutung, da sie die Quellbarkeit (Wasseraufnahme) des endgültigen Vernetzungsproduktes bestimmt. Verwendet man eine niedrige Konzentration der zu vernetzenden Verbindung, so führt das zu einer grösseren Quellbarkeit des Endproduktes, als wenn eine höhere Konzentration desselben verwendet wird. Für Dextran kann die Konzentration 5-70 Gewichtsprozent sein, wobei gute Ergebnisse unter Verwendung von Konzentrationen von 10-50 Gewichtsprozent erhalten wurden. Bei Zellulosederivaten können sogar noch niedrigere Konzentrationen verwendet werden.

Um die kontinuierliche Phase des Zweiphasensystems zu bilden, können Flüssigkeiten verwendet werden, die mit Wasser oder mit der als Lösungsmittel für die zu vernetzende Verbindung verwende-

den Flüssigkeit nicht mischbar sind. Geeignete Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte aliphatisch und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan und 1,2-Dibromäthan, o-Dichlorbenzol, wenn das die Hydroxylgruppen enthaltende Polymere in Wasser gelöst ist.

Um die Dispersion der Lösung der zu vernetzenden Verbindung zu stabilisieren, gibt man erfindungsgemäss zweckmässig einen Stabilisator zu der die kontinuierliche Phase bildenden Flüssigkeit. Als Stabilisator können in Wasser unlösliche, hochmolekulare Polymere, wie Polyvinylacetat, Polystyrol, Polyisobutylene und Zelluloseacetatbutyrat verwendet werden. Das Molekulargewicht der hochmolekularen Polymeren bestimmt in einem wesentlichen Ausmass ihre stabilisierende Wirkung, wobei hochmolekulare Polymere mit verhältnismässig hohen durchschnittlichen Molekulargewicht die Dispersion unter sonst gleichen Bedingungen wirkungsvoller stabilisieren als Produkte mit niedrigerem durchschnittlichen Molekulargewicht. Es ist ratsam, die Menge des Stabilisators auf die Menge der Flüssigkeit abzustimmen, die die kontinuierliche Phase bildet und das Vernetzungsmittel gelöst enthält, oder in der es bei Bildung des Zweiphasensystems gelöst wird. Geeignete Mengen des Stabilisators liegen zwischen 0,1 und 15 %, vorzugsweise 0,1 und 10 % (Gewicht/Volumen).

Der Stabilisator kann durch Behandlung mit einem geeigneten Lösungsmittel von den Gelkörnern abgetrennt werden. Bei Einsatz von hochmolekularen Polymeren, die unter relativ milden Bedingungen hydrolysierbar sind, ist es ratsam, zuerst die Gelkörner mit einem hydrolysierenden Mittel, beispielsweise einer Lösung von Alkalihydroxyd, zu behandeln und dann die hydrolysierten Produkte durch Waschen der Gelkörner mit einem Lösungsmittel für diese Produkte zu entfernen. Hochmolekulare Ester, wie Polyvinylacetat und Zelluloseacetatbutyrat können zur Verseifung der Ester mit einer wässrigen, niedrigprozentigen Lösung eines Alkalihydroxyds behandelt werden, woraufhin die gebildeten hochmolekularen Alkohole durch Waschen mit einem geeigneten Lösungsmittel entfernt werden.

Unter gewissen Bedingungen ist es ratsam, ein oberflächenaktives Mittel, beispielsweise ein Detergenz, zu dem Reaktionsgemisch zu geben. Solche Mittel wirken zwar nicht als Stabilisatoren für Suspensionen, können jedoch in Kombination mit solchen Stabilisatoren verwendet werden, falls man spezielle Effekte, z.B. kleinere Grössen des Vernetzungsproduktes erhalten will. Im ersten Stadium der Vernetzung ist das Rühren besonders wichtig, da dadurch und durch die Gegenwart des Stabilisators die Grösse der flüssigen Tropfen der dispergierten Phase bestimmt wird. Für den Fachmann ist es einfach, durch Prüfen von Proben, die dem Reaktionsgemisch bei verschiedenen Rührgeschwindigkeiten entnommen werden, die Rührgeschwindigkeit festzustellen, die zur Erzielung eines erwünschten Ergebnisses notwendig ist.

Es ist häufig ratsam, die zweiwertige Verbindung erst zu dem System zuzugeben, nachdem die geeignete Tropfengrösse erreicht wurde. Die zur Gelbildung erforderliche Zeit hängt vom Gehalt der zu vernetzenden Verbindung in der dispergierten Phase, der Menge der zweiwertigen Verbindung, der Temperatur usw. ab. Die Umsetzung schreitet jedoch solange fort, bis die zweiwertige Verbindung verbraucht ist, oder die Umsetzung unterbrochen wird. Nachdem die Gelbildung stattgefunden hat, ist das Rühren von keiner oder nur geringer Bedeutung für die Teilchengrösse des endgültigen Vernetzungsproduktes.

Die Reaktionstemperatur bestimmt die Geschwindigkeit, mit der die Vernetzung stattfindet. Geeignete Temperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und 90°C , vorzugsweise 20 und 60°C .

Die Eigenschaft, die die Qualität des Vernetzungsproduktes als Molekularsieb bestimmt, ist seine Wasseraufnahmefähigkeit. Die letztere wird dadurch bestimmt, dass man das Produkt in Wasser quellen lässt und die verbleibende freie Flüssigkeit beispielsweise durch Zentrifugieren entfernt. Die Wasseraufnahme wird als Gramm aufgenommenes Wasser pro Gramm Trockensubstanz ausgedrückt.

BAD ORIGINAL

809808/0691

Die erfindungsgemäss hergestellten Vernetzungsprodukte wurden als Molekularsiebe geprüft, wobei ausgezeichnete Ergebnisse erhalten wurden, die auf die Tatsache zurückzuführen sind, dass die Körner kugelförmig sind und daher einen geringeren Fließwiderstand darstellen, wenn sie in eine Kolonne gefüllt sind, als Kolonnen aus Gelkörnern von Vernetzungsprodukten, die durch Mahlen oder andere Zerkleinerungsverfahren erhalten wurden. Die erfindungsgemäss hergestellten Produkte haben sich als aussergewöhnlich wertvoll, insbesondere für die Trennung von Gemischen empfindlicher Verbindungen erwiesen, z.B. von Verbindungen, die in biologischen Flüssigkeiten enthalten sind und die dem trennenden Medium nur für eine sehr begrenzte Dauer ausgesetzt werden dürfen.

Die folgenden Beispiele erläutern bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung. Die angegebenen Prozentsätze sind auf das Gewicht bezogen. Das Verfahren wird bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt. Das in den Beispielen angegebene Gewicht der Gelkörner bezieht sich auf das Trockengewicht der Gelkörner vor der Quellung.

Beispiel 1

Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht (M_w) von 40000 wird mit etwa 20 % Wasser angefeuchtet und das Gemisch wird mit einer wässrigen 6 n Lösung von Natriumhydroxyd versetzt. Nach 1 Stunde bildet sich eine nicht klumpige Lösung. Die Menge des 6 n Natriumhydroxyds wird so eingestellt, dass die Konzentration der Lösung 40 % beträgt.

600 g der erhaltenen Dextranlösung werden in ein mit Rührer und Thermometer ausgestattetes zylindrisches Reaktionsgefäss geschüttet. Als Stabilisator für die Suspension werden 20 g Polyvinylacetat mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 430000 zugegeben, die in 500 ccm Toluol gelöst sind, wobei das letztere als Suspensionsmedium dient. Der Rührer wird in Tätigkeit gesetzt und in seiner Geschwindigkeit so ein-

gestellt, dass die wässrige Phase in Form von kleinen Tropfen innerhalb der Toluolphase dispergiert wird. Dann werden 50 g Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel zugegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird so lange bei 50°C gerührt, bis das Epichlorhydrin im wesentlichen umgesetzt ist.

Der Reaktionsverlauf wird dadurch kontrolliert, dass einmal stündlich Proben aus dem Reaktionsgemisch entnommen werden, wobei der Epichlorhydringehalt in den Proben bestimmt wird, nachdem die darin suspendierten Körner abgetrennt worden waren. Schon nach einer Reaktionszeit von 1 Stunde findet eine Gelbildung statt.

Nach Abschluss der Umsetzung wird die Suspension aufgearbeitet. Das Suspensionsmittel wird von den Gelkörnern abfiltriert und der Suspensionsstabilisator wird mit Toluol ausgewaschen. Nach Waschen mit Alkohol zur Entfernung des Lösungsmittels und anschliessendem Waschen mit Wasser bis zur neutralen Reaktion wird das erhaltene Mischpolymerisat bei 110°C getrocknet. Die auf Dextran berechnete Mischpolymerisatausbeute ist im wesentlichen quantitativ.

Die Gelkörnchen des Vernetzungsproduktes aus Dextran und Epichlorhydrin werden zur Bestimmung ihrer Grösse gesiebt und die Wasseraufnahme wird ebenfalls bestimmt.

Grösse der Körnchen:	50 %, die durch ein Sieb mit 108-400 Maschen/cm ² gehen;
	36 %, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm ² gehen;

Wasseraufnahme:	3,0 g/g der Trockensubstanz.
-----------------	------------------------------

Beispiel 2

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 wird eine wässrige, 40%ige Lösung eines Dextrans gebildet, das ein durchschnittliches Molekulargewicht von 40000 hat.

480 g dieser Lösung werden in das zylindrische Gefäss gegeben und die Lösung wird mit 84 ccm Epichlorhydrin als Ver-

809808/0691

netzungsmittel und 30 g des in Beispiel 1 beschriebenen Polyvinylacetat als Suspensionsstabilisator versetzt, die in 500 ccm o-Dichlorbenzol als Suspensionsmittel gelöst sind, worauf die Umsetzung bei 50°C durchgeführt wird und eine nahezu quantitative Ausbeute des Vernetzungsproduktes aus Dextran und Epichlorhydrin erhalten wird.

Die Gelkörnchen des Vernetzungsproduktes aus Dextran und Epichlorhydrin werden zur Bestimmung ihrer Grösse gesiebt und die Wasseraufnahme wird ebenfalls bestimmt:

Grössenverteilung: 22 %, die durch ein Sieb mit 180-400 Maschen/cm² gehen;

53 %, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm² gehen;

Wasseraufnahme: 2,2 g/g der Trockensubstanz.

Beispiel 3

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 wird eine wässrige 40 %ige Lösung eines Dextrans gebildet, das ein durchschnittliches Molekulargewicht von 40000 hat. 480 g dieser Lösung werden in das in Beispiel 1 beschriebene zylindrische Reaktionsgefäss gegeben und die Lösung wird mit 70 ccm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel und 20 g Polyvinylacetat nach Beispiel 1 als Suspensionsstabilisator versetzt, die in 500 ccm Dichlormethan gelöst sind. Die Vernetzungsreaktion wird bei 50°C durchgeführt und es wird eine nahezu quantitative Ausbeute des Dextranvernetzungsproduktes mit Epichlorhydrin erhalten, wobei die Wasseraufnahme 2,8 g/g der Trockensubstanz beträgt.

Grössenverteilung der Gelkörnchen: 85 %, die durch ein Sieb mit 400 Maschen/cm² gehen,

Beispiel 4

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 wird eine wässrige, 40%ig Lösung von Dextran mit einem durchschnittlichen

Molekulargewicht von 40000 erhalten. 480 g dieser Lösung werden in ein zylindrisches Reaktionsgefäß gegeben und mit 70 ccm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel und 20 g Polyvinylacetat nach Beispiel 1 als Suspensionsstabilisator versetzt, wobei beides in 500 ccm 1,2-Dibromäthan gelöst ist. Die Vernetzungsreaktion wird bei 50°C durchgeführt und ergibt eine nahezu quantitative Ausbeute des Dextranvernetzungsproduktes mit Epichlorhydrin mit einer Wasseraufnahme von 3,2 g/g der Trockensubstanz.

Beispiel 5

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 wird eine wässrige, 40%ige Lösung von Dextran mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 40000 hergestellt. 240 g dieser Lösung werden in ein zylindrisches Reaktionsgefäß gegeben und mit 35 ccm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel und 2,5 g Polyvinylacetat nach Beispiel 1 als Suspensionsstabilisator versetzt, wobei beides in 500 ccm 1,2-Dichloräthan gelöst ist. Die Vernetzungsreaktion wird bei 50°C durchgeführt und ergibt eine nahezu quantitative Ausbeute des Vernetzungsproduktes von Dextran mit Epichlorhydrin mit einer Wasseraufnahme von 2,5 g/g der Trockensubstanz.

Größenverteilung der Gelkörnchen: 56 %, die durch ein Sieb mit 108-400 Maschen/cm² gehen;
20 %, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 6

Es wird eine Lösung eines Dextrans mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht (M_w) von 40000 durch Lösen von 120 g des Dextrans in 800 ccm Wasser und Zugabe von 60 ccm einer wässrigen, 5 n Lösung von Natriumhydroxyd hergestellt. Die so hergestellte Dextranlösung hat eine Konzentration von 14 % (Gewicht/Volumen).

809808/0691

BAD ORIGINAL

Dann wird eine Lösung von 15 g Celluloseacetat-butyrat in 500 ccm Äthylenchlorid hergestellt. Die erhaltene Lösung wird in einen 2 l Weithals-Rundkolben gegeben, der mit Rührer und Thermometer versehen ist. Die Temperatur der Lösung wird auf etwa 50°C und die Rührgeschwindigkeit auf 200 U/Min. eingestellt. Die Dextranlösung wird dann nach und nach zu der Lösung der hochmolekularen Verbindung in Äthylendichlorid gegeben. Eine Stunde nach der Zugabe der gesamten Dextranlösung bilden sich gleichmässige Tropfen, was man durch Prüfung von entnommenen Proben feststellen kann. Nun werden 10 ccm Epichlorhydrin zugegeben und die Umsetzung wird über Nacht bei 50°C durchgeführt. Die Gelbildung findet nach 2 Stunden statt.

Am Morgen des darauffolgenden Tages wird die Umsetzung unterbrochen, woraufhin Aceton zu dem Reaktionsgemisch gegeben wird. Nach Abdekantieren des Lösungsmittels von den Gelkörnern wird eine weitere Acetonmenge zugegeben und dekantiert, um im wesentlichen das gesamte Celluloseacetatbutyrat zu entfernen. Um den Film des die Körner umgebenden Stabilisators zu entfernen, werden die Körner in einer Lösung aus 50 Teilen einer wässrigen, 2 n Lösung von Natriumhydroxid und 50 Teilen 95 %igem Äthylalkohol dispergiert. Nachdem die Gelkörner 15 Min. behandelt worden waren, wird eine verdünnte Salzsäurelösung zur Neutralisierung der Körner zugegeben, woraufhin das Gemisch filtriert wird. Man lässt die Gelkörner durch Behandlung mit Äthylalkohol entquellen und trocknet sie schliesslich bei 70°C im Vakuum.

Das Vernetzungsprodukt enthält 10 % Aceton. Die Ausbeute, berechnet als acetonfreies Material, beträgt 90 g. Die Wasseraufnahme beträgt 19,2 g des trockenen Produkts und der Quellungsfaktor beträgt 38 ccm/g des trockenen Produktes.

Verteilung der Grösse:

6,2 %, die durch ein Sieb mit
1600-6560 Maschen/cm² gehen;

51,5 %, die durch ein Sieb mit
6560-11500 Maschen/cm² gehen;

40,2 %, die durch ein Sieb mit
11500-22500 Maschen/cm² gehen;

2,1 %, die durch ein Sieb mit
≥ 22500 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 7

100 g Dextrin, hergestellt durch Hydrolyse von Stärke unter sauren Bedingungen, werden in einer Lösung von 200 ccm Wasser und 125 ccm wässriger 5 n Natriumhydroxydlösung gelöst und die erhaltene Lösung wird in einer Lösung von 15 g Zelluloseacetatbutyrat in 500 ccm Äthylendichlorid bei 50°C dispergiert. 40 ccm Epichlorhydrin werden als Vernetzungsmittel zu der Dispersion gegeben und die Vernetzungsreaktion wird 18 Std. bei 50°C durchgeführt. Nach Reinigung und Trocknen nach Beispiel 6 erhält man 100 g eines Produktes mit einer Wasseraufnahme, die 4,8 g/g des trockenen Produktes beträgt.

Grössenverteilung:

24 %, die durch ein Sieb mit
1600-6550 Maschen/cm² gehen;

66 %, die durch ein Sieb mit
6560-22500 Maschen/cm² gehen;

10 %, die durch ein Sieb mit
≥ 22500 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 8

120 g Dextran mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 20000 werden mit 80 ccm Wasser befeuchtet und das erhaltene Gemisch wird mit 95 ccm einer wässrigen 5 n Natriumhydroxydlösung versetzt, um eine wässrige Dextranlösung zu erhalten. Die Lösung wurde in einer Lösung von 10 g Zelluloseacetatbutyrat in 250 ccm Äthylendichlorid dispergiert. Die Dispersion wird auf 50°C erhitzt und bei

809808/0691

dieser Temperatur werden 80 g Äthylenglykoldiglycidäther zugegeben, woraufhin das Gemisch 18 Stunden lang umgesetzt wird.

Nach Aufarbeiten und Trocknen nach Beispiel 6 erhält man 157 g eines Vernetzungsproduktes mit einer Wasseraufnahme, die 2,1 g/g des trockenen Produktes beträgt.

Verteilung der Grösse:

- 15 g, die durch ein Sieb mit 108-400 Maschen/cm² gehen;
- 102 g, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm² gehen;
- 31 g, die durch ein Sieb mit 1600-6560 Maschen/cm² gehen;
- 6 g, die durch ein Sieb mit <6560 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 9

120 g 2-Hydroxypropyldextran ($M_w = 5 \cdot 10^5$) werden in 200 ccm Wasser gelöst und zu der Lösung werden 60 ccm wässrige 5 n Natriumhydroxydlösung gegeben. Die erhaltene Lösung wird in einer Lösung von 10 g Zelluloseacetatbutyrat in 250 ccm Äthylendichlorid bei einer Temperatur von 50°C dispergiert. 10 ccm Epichlorhydrin werden zugegeben und die Reaktion wird bei dieser Temperatur 18 Std. durchgeführt.

Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches und Trocknen des Reaktionsproduktes nach Beispiel 6 erhält man 102 g eines Vernetzungsproduktes aus 2-Hydroxypropyldextran und Epichlorhydrin mit einer Wasseraufnahme, die 7,3 g/g des trockenen Produktes beträgt.

Verteilung der Grösse:

- 5 g, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm² gehen;
- 60 g, die durch ein Sieb mit 1600-11500 Maschen/cm² gehen;
- 36 g, die durch ein Sieb mit <11500 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 10

60 g Äthylhydroxyäthylzellulose werden in 350 ccm Wasser gelöst und zu der Lösung werden 30 ccm einer wässrigen 5 n Natriumhydroxydlösung gegeben. Die gebildete Lösung wird in einer Lösung von 10 g Zelluloseacetatbutyrat in 250 ccm Äthylendichlorid dispergiert, woraufhin 10 ccm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel zugefügt werden. Die Suspension wird auf 50°C erhitzt und bei dieser Temperatur 18 Stunden gehalten, woraufhin das Reaktionsgemisch aufgearbeitet wird und die Gelkörnchen getrocknet werden. Man erhält 43 g eines Vernetzungsproduktes aus Äther/Hydroxyäthylzellulose und Epichlorhydrin mit einer Wasseraufnahme, die 7,1 g/g des trockenen Produktes beträgt.

Verteilung der Grösse:

8 g, die durch ein Sieb mit 1600-11500 Maschen/cm² gehen;

27 g, die durch ein Sieb mit 11500-22500 Maschen/cm² gehen;

5 g, die durch ein Sieb mit 22500 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 11

50 g sprühgetrocknetes Dextran ($M_w = 40000$) werden in 50 ccm Wasser gelöst und zu der erhaltenen Lösung werden 4 ccm einer wässrigen 2 n Natriumhydroxydlösung gegeben. Die Dextranlösung wird dann in einer Lösung von 3 g Zelluloseacetatbutyrat in 100 ccm Äthylendichlorid dispergiert. Diese Dispersion wird dann mit 10 ml 1,2-3,4-Diepoxybutan als Vernetzungsmittel versetzt und das Gemisch wird auf 50°C erhitzt, woraufhin man die Reaktion über Nacht fortschreiten lässt. Das Reaktionsgemisch wird aufgearbeitet und die Gelkörnchen werden nach Beispiel 1 getrocknet. Man erhält 50 g eines Vernetzungsproduktes aus Dextran und 1,2-3,4-Diepoxybutan mit einer Wasseraufnahme, die 5,0 g/g des trockenen Produktes beträgt.

809808/0691

Beispiel 12

100 g mit Wasser gewaschene Stärke werden in 280 ccm Wasser und 240 ccm einer wässrigen 5 n Natriumhydroxydlösung gelöst. Die erhaltene Lösung wird in einer Lösung von 15 g Zelluloseacetatbutyrat in 500 ccm Äthylendichlorid dispergiert. Nachdem die Dispersion während einer Stunde zur Stabilisierung der Stärkelösungstropfen in dem dispergierenden Medium gerührt worden war, werden 70 g 1,3-Dichlorpropanol (2) zugegeben. Die Umsetzung wird 10 Stunden bei 50°C durchgeführt. Nachdem das Reaktionsgemisch nach Beispiel 6 aufgearbeitet worden war, erhält man 93 g eines Vernetzungsproduktes in Form von Gelkörnern mit einer Wasseraufnahme von 3,3 g/g des trockenen Produktes.

Beispiel 13

20 g Polyvinylalkohol werden in 140 ccm Wasser und 60 ccm einer wässrigen 5 n Natriumhydroxydlösung gelöst. Die erhaltene Lösung wird in einer Lösung von 8 g Zelluloseacetatbutyrat in 200 ccm Äthylendichlorid dispergiert. Zu der erhaltenen Dispersion werden 20 ccm Epichlorhydrin gegeben und die Umsetzung wird 16 Stunden bei 50°C und 4 Stunden bei 70°C durchgeführt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemischs nach Beispiel 6 erhält man ein Vernetzungsprodukt mit einer Wasseraufnahme von 9,1 g/g des trockenen Produktes.

Größenverteilung:

- 60 %, die durch ein Sieb mit 59-400 Maschen/cm² gehen;
- 30 %, die durch ein Sieb mit 400-1600 Maschen/cm² gehen;
- 10 %, die durch ein Sieb mit >1600 Maschen/cm² gehen.

Beispiel 14

120 g Dextran ($M_w = 40000$) werden mit 36 ccm Wasser befeuchtet, woraufhin das befeuchtete Dextran in 144 ccm einer wässrigen 3 n Natriumhydroxydlösung gelöst wird. Die

Dextranlösung wird in einer Lösung dispergiert, die aus 300 ccm Äthylendichlorid und 30 g einer 27%igen Lösung von Polymethylmetacrylat in Äthylacetat besteht. Nach einer Stabilisierungszeit von 30 Minuten werden 30 ccm Epichlorhydrin zugegeben und die Umsetzung wird 10 Stunden bei 50°C durchgeführt. Die erhaltenen Gelkörner werden abfiltriert, zunächst mit Äthylendichlorid und dann mit 99,5 %igem Äthylalkohol gewaschen, woraufhin sie dreimal in Wasser dispergiert werden, wobei nach jedem Dispersionsvorgang dekantiert wird. Man lässt die Gelkörner schliesslich durch Behandlung mit 99,5 %igem Alkohol entquellen. Nach Trocknen bei 60°C wiegt das Produkt 120 g und hat eine Wasseraufnahme von 6,2 g/g des trockenen Produktes.

Beispiel 15

120 g Dextran ($M_w = 20000$) werden mit 30 ccm Wasser befeuchtet und das befeuchtete Dextran wird in 120 ccm einer wässrigen 5 n Natriumhydroxydlösung gelöst. Die Dextranlösung wird in einer Lösung von 6 g Polyvinylbutyral ($M_w = 70000$) in 300 ccm Äthylendichlorid dispergiert, 40 ccm Epichlorhydrin werden zugegeben und die Umsetzung wird bei 50°C 16 Stunden durchgeführt. Die Gelkörner werden abfiltriert und viermal in 500 ccm Aceton dispergiert, wobei nach jedem Dispersionsvorgang dekantiert wird. Verbleibendes Polyvinylbutyral wird durch 10 minütiges Dispergieren der Körnchen in wässriger 1 n Salzsäure ausgewaschen. Schliesslich wäscht man das Mischpolymerisat mit Wasser, lässt es durch Behandlung mit 99,5 %igem Alkohol entquellen und trocknet es. Das erhaltene Produkt wiegt 110 g und hat eine Wasseraufnahme von 2,5 g/g des trockenen Produktes.

P A T E N T A N S P R Ü C H E :

1. Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen hydrophilen Vernetzungsprodukten von keine dissoziiierbaren Gruppen enthaltenden Polysacchariden, bzw. deren Derivaten, oder Polyvinylalkohol in Form von Gelkörnern durch Umsetzung der zu vernetzenden Verbindung in Gegenwart einer alkalisch reagierenden Substanz mit einer zweiwertigen organischen Verbindung der Formel



worin R ein aliphatischer Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen und X und Z jeweils Halogen oder gemeinsam eine Epoxygruppe sind, als Vernetzungsmittel unter Bildung von Ätherbrücken mit den Hydroxylgruppen der zu vernetzenden Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine flüssige Lösung der zu vernetzenden Verbindung mit einem dispergierenden Medium mischt, das zur Bildung eines Zweiphasensystems mit dieser Lösung geeignet ist, und dabei ausreichend stark rührt, um diese Lösung in Form von Tropfen in dem Medium zu suspendieren, und dass man das Vernetzungsmittel in Gegenwart der alkalisch reagierenden Substanz mit der zu vernetzenden Verbindung umsetzt, bis die Gelbildung stattgefunden hat, und die aus den Tropfen gebildeten Gelkörner des Vernetzungsprodukts gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Vernetzungsmittel bei der Bildung des Zweiphasensystems mit der Lösung der zu vernetzenden Verbindung in Berührung bringt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man wenigstens einen Teil des Vernetzungsmittels in dem dispergierenden Medium löst.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung der zu vernetzenden Verbindung, der alkalisch reagierenden Substanz und des Vernetzungsmittels bei einer ausreichend niedrigen Temperatur hält, um die Gelbildung zu verhindern, und dann das Zweiphasensystem bildet.
5. Verfahren nach Anspruch 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass man den Grad der Dispersion durch Zusatz einer hochmolekularen Substanz reguliert, die mit dem Lösungsmittel, welches die zu vernetzende Verbindung gelöst enthält, nicht mischbar ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man den Gehalt der hochmolekularen Substanz auf 0,1 bis 15 %, bezogen auf die Menge des dispergierenden Medium, einstellt.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man eine hochmolekulare Substanz verwendet, die unter milden Bedingungen hydrolysiert werden kann.

Für

Aktiebolaget Pharmacia
Uppsala (Schweden)



Rechtsanwalt

THIS PAGE BLANK (USPTO)